

Neuromodulación

Marcos José Navarro Santana, PT
Guido Fabián Gómez Chiguano, PT
Gustavo Plaza Manzano, PT, PhD

- 1. Concepto e historia de la neuromodulación**
- 2. Efectos clínicos de la neuromodulación**
- 3. Efectos fisiológicos de la neuromodulación**
- 4. Consideraciones para la aplicación de la neuromodulación**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

1. Concepto e historia de la neuromodulación percutánea.

El uso de la corriente eléctrica para el tratamiento del dolor se remonta mucho tiempo atrás, en la era de la Antigua Roma y los egipcios quienes usaban las descargas eléctricas de los peces torpedos y otros peces para tratar el dolor (Noguchi & Duncan, 2017).

En el siglo dieciocho, John Wesley experimentó con electroterapia para tratar el dolor persistente, incluido el dolor producido por el nervio ciático. En el siglo diecinueve, Francis informó que la estimulación eléctrica reducía el dolor durante una extracción dental. En 1910, Ravinovitch realizó exitosamente amputaciones de la extremidad inferior usando ondas cuadradas modificadas de Leduc's, un tipo de corriente intermitente, para inducir anestesia local; fue publicado en el New York Times. En 1948, Paraf informó de un tratamiento exitoso para el dolor ciático, lumbago y neuralgia post-herpética, Prolest comunicó que las ondas monofásicas y bifásicas a 50-100Hz producían la inhibición del dolor, con el umbral del dolor relacionado con la intensidad de la corriente. Melzack y Wall propusieron en 1965, la propuesta la teoría de la compuerta, ("gate control") para la analgesia de la estimulación eléctrica. En 1967, Wall y Sweet mostraron que la estimulación eléctrica nerviosa usando ondas cuadradas inducía alivio del dolor en pacientes con dolor crónico persistente. En las siguientes décadas, se hicieron avances sustanciales en el uso de la corriente eléctrica para el tratamiento del dolor, Hasta hoy en día, donde la estimulación eléctrica está bien establecida como un agente analgésico (Noguchi & Duncan, 2017).

La técnica de neuromodulación percutánea o también conocida como estimulación eléctrica percutánea (PENS, por sus siglas en inglés) se define como la estimulación

eléctrica a través de la aguja, normalmente realizado con guía ecográfica de un nervio periférico en algún punto de su trayecto, de un músculo, bien en un punto motor (Minaya & Valera, 2016) o en una región diana, como el punto gatillo, hueso o articulación.

2. Efectos clínicos de la neuromodulación

No hay ningún ensayo clínico realizado que haya mostrado el efecto de la estimulación eléctrica percutánea en el nervio. Aunque sí existe un estudio de un caso, realizado por Arias-Burías et al. (2019) donde observaron un efecto positivo para un paciente con epicondilalgia lateral.

En cuanto a la efectividad de la estimulación eléctrica con aguja, diferente a la aplicación de la medicina occidental, están estudios de electro-acupuntura, los cuales han mostrado un efecto positivo en el dolor y discapacidad, como en el dolor de cuello (Seo et al. 2017) o la artrosis de rodilla (Chen et al. 2017) frente a fármacos o otras modalidades de acupuntura.

Recientemente, Plaza-Manzano et al. (2020) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis donde excluyeron los estudios de electro-acupuntura, es decir, aquellos ensayos clínicos que se realizaban con un enfoque basado en la medicina oriental, tradicional china. Observaron que PENS solo tiene un efecto grande en el dolor y pequeño en la discapacidad comparado con el placebo. Y cuando se incluye el PENS con otras intervenciones tiene un efecto moderado a corto y medio plazo, pero no a medio plazo en la discapacidad.

3. Efectos fisiológicos de la neuromodulación

Los efectos de la neuromodulación podemos diferenciarlos, por un lado, un efecto mecánico producido por el “efecto aguja”, de manera inespecífica y, por otra parte, debido al efecto de la corriente eléctrica en los mecanismos descendentes del dolor. A continuación, nos centraremos en los efectos de la corriente eléctrica, ya que los efectos mecánicos los hemos explicado previamente.

Los mecanismos exactos analgésicos de las corrientes, en este caso, corriente tipo TENS, sobre los efectos fisiológicos que produce y por lo cual podríamos justificar sus mecanismos para la efectividad clínica.

Podemos describir los efectos dependiendo del lugar donde ocurre, es decir a nivel periférico y central.

A nivel periférico, el TENS puede actuar a en distintos focos nociceptivos por diferentes mecanismos. Por una parte, el TENS puede alterar la actividad simpática y reducir el dolor a través de la activación local de los receptores noradrenérgicos ($\alpha 2A$ -noradrenérgicos). También, activar los receptores periféricos μ opioides y reducir la cantidad de neurotransmisores excitatorios, como la sustancia P. Por lo cual, el TENS sería útil para mejorar la actividad simpática y la sensibilización de los nociceptores periféricos (Chimenti et al. 2018).

Muchos de los textos acerca de las corrientes eléctricas, basan sus efectos en “El gate control”, y fue originario de Melzack y Wall. Normalmente, los estímulos somatosensoriales son transmitidos a nivel central por células (célula T), que son neuronas con fibras ascendentes de los tractos espinotalámicos, espinoreticular y espinomesencefálico en la asta dorsal de la médula. El estímulo

también se transmite por neuronas en la sustancia gelatinosa (SG) que se encuentra en la asta dorsal de la médula, la cual actúa como portero modulando las señales aferentes. Los impulsos de fibras de mayor calibre, como las fibras $A\beta$, activan a las neuronas de la SG. La estimulación aferente es menos probable que alcance las células T cuando hay inhibición presináptica por la SG (es decir, cuando la puerta está cerrada). A la inversa, fibras pequeñas, de bajo calibre, como las fibras C o $A\delta$ (que son fibras principalmente nociceptivas), suprime la actividad de la SG, abriendo así la puerta. Por lo cual, la señal de dolor se transmite entonces a las células T. Así las células de la SG proporcionan una inhibición presináptica cuando se estimulan las fibras nerviosas de gran diámetro. Y cuando esto ocurre, la señal de dolor a través de las fibras de menor calibre impide que llegue a las células T, produciendo un efecto analgésico (Noguchi & Duncan, 2017).

El TENS funciona principalmente a través de mecanismos centrales que incrementan la inhibición central y reducen su excitabilidad. Los estudios animales han mostrado que tanto el TENS de alta como baja frecuencia activan múltiples vías centrales, incluyendo la médula, la región dorsal ventromedial, la sustancia gris periacueductal y múltiples regiones corticales (Chimenti et al. 2018).

Los mecanismos neurotransmisores inhibitorios involucrados en la analgesia del TENS son la liberación de B-endorfinas (Han et al. 1991), la activación de receptores opioides (Karla et al. 2001), incluido los receptores μ (TENS de baja frecuencia) y δ (TENS de alta frecuencia), sustancias cannabinoides (de Oliveria et al. 2019) y serotonina (Linderth et al. 1992) (la estimulación de baja frecuencia aumenta las concentraciones de serotonina mientras que la alta frecuencia no) (Radhakrishnan et al. 2003; Sluka et al. 2006). También, produce analgesia a

través de la activación de GABA, receptores muscarínicos (M1, M3) en la médula (Radhakrishnan & Sluka, 2003; Chimenti et al. 2018).

Y, por otra parte, disminuye la secreción de neurotransmisores excitatorios como el glutamato (Sluka et al. 1999), reduce la cantidad de citocinas inflamatorias (do Carmo Almeida et al. 2018) y la actividad glial (inhibiendo la actividad de la microglía y reduciendo la expresión de los astrocitos en la médula espinal) (Hahm et al. 2019).

La corriente eléctrica es capaz de disminuir la excitabilidad central. da Graca-Tarragó et al. (2016) observaron que tras la estimulación eléctrica intramuscular (una modalidad de PENS) se incrementaba la excitabilidad de las neuronas inhibitorias. Pen et al. (2019) observaron que se producían cambios en la corteza primaria somatosensorial y la corteza prefrontal, principalmente, regiones muy asociadas con los mecanismos inhibitorios descendentes del dolor.

Por último, y muy interesante es que usando la modalidad de TENS con fines analgésicos, este mismo es capaz de normalizar el movimiento si el dolor es reflejo y causa una activación motora anormal o si hay un aumento del dolor con la actividad, ya que funciona mejor para reducir el dolor evocado por el movimiento. Aunque el TENS no se dirige directamente al movimiento, como puede ser el caso del ejercicio, éste, y cualquier técnica de alivio del dolor, puede utilizarse para dirigirse a los patrones motores anormales no voluntarios inducidos por el dolor, o para aumentar la tolerancia del paciente al ejercicio (Chimenti et al. 2018).

En conclusión, la corriente eléctrica produce mecanismos periféricos de inhibición del dolor, con la activación de receptores relacionados con la analgesia, y a nivel central disminuyendo la

excitabilidad y aumentando la actividad de las vías inhibitorias.

4. Consideraciones para la aplicación de la neuromodulación

Los parámetros de la técnica de estimulación eléctrica es un tema muy discutido en la literatura y de controversia, así como la preferencia de un tipo de corriente frente a otra, como el uso de un TENS convencional o un TENS tipo acupuntura.

Por lo general, la neuromodulación o estimulación eléctrica percutánea (PENS, por sus siglas en inglés) utiliza el corriente tipo TENS, pero su tiempo de aplicación, frecuencia, intensidad, amplitud, número de sesiones y frecuencia de tratamiento y la colocación de las agujas, es un tema muy cuestionado, y no tenemos unas guías estándar. Por lo cual, nos guiaremos por los estudios realizados de activación de las vías inhibitorias y sustancias endógenas segregadas tras la estimulación y de los estudios clínicos realizados en función de estos parámetros.

Ghoname et al. (1999) encontró que una frecuencia de 15/30 Hz era más efectiva que la baja (4 Hz) o alta (100 Hz). La estimulación de baja frecuencia produce la activación de los receptores opioides μ y δ , la corriente de alta frecuencia activa los receptores opioides δ y κ , mientras que las frecuencias de 2-15 Hz parece activar todos los tipos de receptores (μ , δ y κ). La activación de los receptores μ esta relacionada con el efecto antinociceptivo periférico más que δ y κ . Por otro lado, Santos et al. (2013) encontró una disminución en la hiperalgesia inducida por la inyección de serotonina después de la aplicación de la corriente de baja frecuencia, lo que soporta la explicación mecanismos diferentes dependientes de la corriente eléctrica utilizada. De manera

similar, Vance et al. (2012), observó cambios en la sensibilidad nerviosa en el sitio de la lesión con ambas baja y alta frecuencia, pero solo la alta frecuencia cambio el umbral de dolor a la presión en áreas fuera de la lesión, lo que sugiere que ambas frecuencias producen cambios en las zonas de hiperalgesia primaria, pero la alta frecuencia causaría la reducción en la hiperalgesia secundaria. Los mecanismos de analgesia de la corriente, por tanto, varían en función de la frecuencia de corriente eléctrica, por lo cual la corriente debe personalizarse y adaptarse a las diferentes poblaciones con dolor (Plaza-Manzano et al. 2020).

Otra de las cuestiones, es el tiempo de aplicación. Hamza et al. (1999) encontró que la aplicación de (>15 minutos) produce mejores resultados clínicos que la corta aplicación (<15 min). Siendo 30 minutos el más apropiado para obtener los beneficios clínicos.

Con respecto a la intensidad de la corriente, es otro parámetro muy relacionado con su efectividad. La intensidad de la corriente está asociada con cambios en la sensibilidad dolorosa, ya que la intensidad debería incrementarse durante el tratamiento para mejorar el efecto hipoalgésico y prevenir la tolerancia analgésica (Sato, Sanada, Rakel, & Sluka, 2012).

De igual manera, el incremento de la amplitud del pulso mejora los efectos hipoalgésicos en sujetos sanos con la aplicación del TENS (Pantaleao et al., 2011), lo cual podría también considerarse durante la aplicación de la neuromodulación para mejorar los efectos clínicos (Plaza-Manzano et al. 2020). También se ha observado que el TENS convencional (de menor amplitud, alta frecuencia y baja intensidad) con respecto al TENS tipo acupuntura (de mayor amplitud, baja frecuencia y alta intensidad) produce efectos hipoalgésicos fuera de las

regiones de aplicación frente al convencional (Peng et al. 2019).

Con respecto al número de sesiones, una revisión sistemática realizada por Ahmed et al. (2019) sobre la utilización de PENS en el dolor miofascial no encontró una relación clara entre el número y frecuencia de tratamiento con los resultados clínicos, sin embargo, la duración de los tratamientos podría ser relevante para tener efectos.

Por último, tenemos la colocación de las agujas. White et al. (2000, 2001) compararon el efecto de insertar la aguja de manera local y en zonas remotas, observaron que la colocación de las agujas alteraba la efectividad de la técnica. De hecho, las agujas pueden ser insertadas en diferentes tejidos, como el nervio, el músculo, hueso y articulaciones durante la aplicación de la neuromodulación. Por ejemplo, Arias-Buría et al. (2019) aplicaron PENS al nervio radial de un paciente con dolor lateral de codo y obtuvieron una rápida resolución de síntomas en un seguimiento de dos años. La mayoría de los estudios de PENS realizados hasta ahora incluyen la colocación de las agujas en los dermatomas, músculos o articulaciones, pero no en el tejido neural. Por tanto, la colocación de la aguja puede ser relevante para el efecto de la neuromodulación o PENS.

Referencias

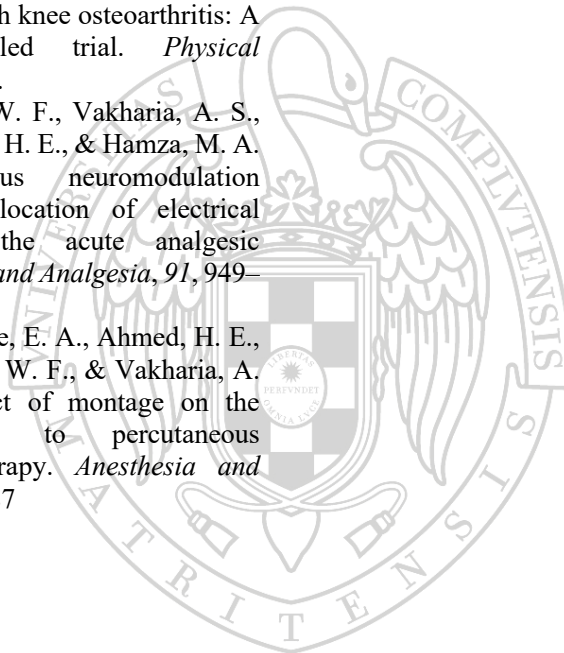
1. Arias-Buría, J. L., Cleland, J. A., El Bachiri, Y. R., Plaza-Manzano, G., & Fernández-de-las-Peñas, C. (2019). Ultrasound-Guided Percutaneous Electrical Nerve Stimulation of the Radial Nerve for a Patient With Lateral Elbow Pain: A Case Report With a 2-Year Follow-up. *Journal of orthopaedic & sports physical therapy*, 49(5), 347-354.
2. Chen, N., Wang, J., Mucelli, A., Zhang, X., & Wang, C. (2017). Electro-acupuncture is beneficial for knee osteoarthritis: the evidence from meta-analysis of randomized controlled

- trials. *The American journal of Chinese medicine*, 45(05), 965-985.
3. Chimentí, R. L., Frey-Law, L. A., & Sluka, K. A. (2018). A mechanism-based approach to physical therapist management of pain. *Physical therapy*, 98(5), 302-314.
4. da Graca-Tarragó, M., Deitos, A., Patrícia Brietzke, A., Torres, I. L., Cadore Stefani, L., Fregni, F., & Caumo, W. (2016). Electrical intramuscular stimulation in osteoarthritis enhances the inhibitory systems in pain processing at cortical and cortical spinal system. *Pain Medicine*, 17(5), 877-891.
5. de Oliveira, H. U., dos Santos, R. S., Malta, I. H. S., Pinho, J. P., Almeida, A. F. S., Sorgi, C. A., ... & dos Santos Cruz, J. (2019). Investigation of the Involvement of the Endocannabinoid System in TENS-Induced Antinociception. *The Journal of Pain*.
6. do Carmo Almeida, T. C., dos Santos Figueiredo, F. W., Barbosa Filho, V. C., de Abreu, L. C., Fonseca, F. L. A., & Adami, F. (2018). Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on proinflammatory cytokines: Systematic review and meta-analysis. *Mediators of inflammation*, 2018.
7. Ghoname E.A, Craig, W. F., White, P. F., Ahmed, H. E., Hamza, M. A., Gajraj, N. M., ... & Noe, C. E. (1999). The effect of stimulus frequency on the analgesic response to percutaneous electrical nerve stimulation in patients with chronic low back pain. *Anesthesia & Analgesia*, 88(4), 841-846.
8. Hamza, M. A., El-sayed, A. G., White, P. F., Craig, W. F., Ahmed, H. E., Gajraj, N. M., ... & Noe, C. E. (1999). Effect of the duration of electrical stimulation on the analgesic response in patients with low back pain. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 91(6), 1622-1622.
9. Han, J. S., Chen, X. H., Sun, S. L., Xu, X. J., Yuan, Y., Yan, S. C., ... & Terenius, L. (1991). Effect of low-and high-frequency TENS on Met-enkephalin-Arg-Phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar CSF. *Pain*, 47(3), 295-298.
10. Kalra, A., Urban, M. O., & Sluka, K. A. (2001). Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 298(1), 257-263.
11. Linderth, B., Gazelius, B., Franck, J., & Brodin, E. (1992). Dorsal column stimulation induces release of serotonin and substance P in the cat dorsal horn. *Neurosurgery*, 31(2), 289-297.
12. Pantaleao, M. A., Laurino, M. F., Gallego, N. L. G., Cabral, C. M. N., Rakel, B., Vance, C., ... Liebano, R. E. (2011). Adjusting pulse amplitude during transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) application produces greater hypoalgesia. *The Journal of Pain*, 12, 581-590.
13. Peng, W. W., Tang, Z. Y., Zhang, F. R., Li, H., Kong, Y. Z., Iannetti, G. D., & Hu, L. (2019). Neurobiological mechanisms of TENS-induced analgesia. *NeuroImage*, 195, 396-408.
14. Plaza-Manzano, G., Gómez-Chiguano, G. F., Cleland, J. A., Arias-Buría, J. L., Fernández-de-las-Peñas, C., & Navarro-Santana, M. J. (2020). Effectiveness of percutaneous electrical nerve stimulation for musculoskeletal pain: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pain*.
15. Radhakrishnan, R., & Sluka, K. A. (2003). Spinal muscarinic receptors are activated during low or high frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. *Neuropharmacology*, 45(8), 1111-1119.
16. Radhakrishnan, R., King, E. W., Dickman, J. K., Herold, C. A., Johnston, N. F., Spurgin, M. L., & Sluka, K. A. (2003). Spinal 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors mediate low, but not high, frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. *Pain*, 105(1-2), 205-213.
17. Santos, C. M. F., Francischi, J. N., Lima-Paiva, P., Sluka, K. A., & Resende, M. A. (2013). Effect of transcutaneous electrical stimulation on nociception and edema induced by peripheral serotonin. *International Journal of Neuroscience*, 123, 507-515.
18. Sato, K. L., Sanada, L. S., Rakel, B. A., & Sluka, K. A. (2012). Increasing intensity of TENS prevents analgesic tolerance in rats. *The Journal of Pain*, 13(9), 884-890.
19. Seo, S. Y., Lee, K. B., Shin, J. S., Lee, J., Kim, M. R., Ha, I. H., ... & Lee, Y. J. (2017). Effectiveness of acupuncture and electroacupuncture for chronic neck pain: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of Chinese medicine*, 45(08), 1573-1595.
20. Sluka, K. A., Deacon, M., Stibal, A., Strissel, S., & Terpstra, A. (1999). Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *Journal of*



Pharmacology and Experimental Therapeutics, 289(2), 840-846.

21. Sluka, K. A., Lisi, T. L., & Westlund, K. N. (2006). Increased release of serotonin in the spinal cord during low, but not high, frequency transcutaneous electric nerve stimulation in rats with joint inflammation. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 87(8), 1137-1140.
22. Valera F., & Minaya F. (2016) Fisioterapia Invasiva. Barcelona: Elsevier.
23. Vance, C. G. T., Rakel, B. A., Blodgett, N. P., DeSantana, J. M., Amendola, A., Zimmerman, M. B., ... Sluka, K. A. (2012). Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain, pain sensitivity, and function in people with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Physical Therapy*, 92, 898-910.
24. White, P. F., Craig, W. F., Vakharia, A. S., Ghoname, E., Ahmed, H. E., & Hamza, M. A. (2000). Percutaneous neuromodulation therapy: Does the location of electrical stimulation effect the acute analgesic response? *Anesthesia and Analgesia*, 91, 949-954.
25. White, P. F., Ghoname, E. A., Ahmed, H. E., Hamza, M. A., Craig, W. F., & Vakharia, A. S. (2001). The effect of montage on the analgesic response to percutaneous neuromodulation therapy. *Anesthesia and Analgesia*, 92, 483-487



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID